

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年4月12日 (12.04.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/24802 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/765, C07D 323/00, A61P 3/00, 3/04, 43/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/06704
- (22) 国際出願日: 2000年9月28日 (28.09.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願平11/280931 1999年10月1日 (01.10.1999) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 天藤製薬株式会社 (AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD.) [JP/JP]; 〒620-0932 京都府福知山市笹尾町995 Kyoto (JP).
- (71) 出願人 (日本についてのみ): 東海教育産業株式会社 (TOKAI EDUCATION INSTRUMENTS CO., LTD) [JP/JP]; 〒259-1143 神奈川県伊勢原市下粕屋164 Kanagawa (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 高田 繁生
- (74) 代理人: 今村正純, 外 (IMAMURA, Masazumi et al.); 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目5番5号 KRFビル5階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(続葉有)

(54) Title: ANTI-OBESITIC AGENTS

(54) 発明の名称: 抗肥満剤

(57) Abstract: Drugs, drinks and foods which have effects of regulating excessive appetite and promoting the basal metabolism and, therefore, are useful in ameliorating and/or preventing obesity and potentiating the effects of exercise therapy. Namely, drugs, drinks and foods for regulating appetite, promoting the basal metabolism, ameliorating and/or preventing obesity and potentiating the effects of exercise therapy which contain as the active ingredient a mixture of cyclic and/or chain polylactic acids having a degree of condensation of 3 to 19.

(57) 要約:

本発明の目的は、過剰な食欲を抑制し、基礎代謝を増進する作用を有し、肥満の改善及び／又は予防並びに運動療法の効果増強に有用な薬剤および飲食品を提供することである。本発明によれば、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、食欲抑制、基礎代謝増進、肥満の改善及び／又は予防、あるいは運動療法の効果増強のための薬剤並びに飲食品が提供される。

BEST AVAILABLE COPY

WO 01/24802 A1



添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明細書

抗肥満剤

技術分野

本発明は、過剰な食欲の抑制、基礎代謝増進、肥満の改善及び／又は予防、及び／又は運動療法の効果増強のための薬剤並びに飲食品に関する。より詳細には、縮合度 3～19 を有するポリ乳酸混合物を有効成分として含む、上記のような薬剤並びに飲食品に関する。

背景技術

肥満は、原発性肥満（単純性肥満）と二次性肥満（症候性肥満）とに分類される。原発性肥満の原因としては、エネルギーの過剰摂取（例えば、過食など）、エネルギーの利用不足（例えば、運動不足など）、及び放出熱量（基礎代謝）の低下などが挙げられる。臨床的に肥満と判定されるものの大部分は原発性肥満である。原発性肥満が発現し、その状態が持続すると、種々の健康障害を引き起こす原因となる。一方、二次性肥満は、何らかの基礎疾患が原因となって生じる肥満であり、例えば、内分泌性肥満、視床下部性肥満、遺伝性肥満、又は薬剤に基づく肥満などが挙げられる。

肥満は健康に対する危険因子であり、例えば、循環器系への負担増による疾患（高血圧症、冠状動脈疾患など）、代謝異常疾患（糖尿病、高トリグセリド血症など）、肝臓又は胆道系の異常（胆石症など）、呼吸機能の低下（低換気症候群など）、骨や関節系への過重による疾患（変形性関節疾患など）などの疾患の原因になったり、あるいは活動性の低下などの問題をもたらす。

肥満の主要な原因は、摂取エネルギーが消費エネルギーに対して持続的に過剰になることにあるので、これを是正することは肥満の有効な治療へとつながる。従って、肥満の治療方法としては、食事療法（減食療法）と運動療法の組み合わせが基本となり、その他に、行動療法、精神療法、薬物療法又は外科療法（手術

療法、例えば、胃縮小術)などが併用される。食事療法は、総エネルギー摂取量を抑制する治療方法であるが、安静時の代謝率が低下するため期待どおりの体重減少が得られなかったり、減量成功例でも除脂肪体重の減少が中心になることが多いといった問題や、あるいは栄養不良障害、空腹感またはストレスといった肉体的または精神的苦痛を患者にもたらすという問題がある。一方、運動療法の場合には、消費エネルギーの増加だけでなく、安静時代謝率の改善、インスリン抵抗性の是正、及び体脂肪の減少などの効果があるとされているが、1回に20分間の好氣的運動を週に3回以上行うことが必要とされており、継続的に実行することはかなり困難である。また、行動療法や精神療法は、これらの食事療法や運動療法を維持するための方法であるが、十分な効果を得ることは一般的には困難である。

前記の治療方法が有効でない場合、あるいは極度の肥満に対する緊急治療の必要がある場合には、薬物療法または外科療法などが行われるが、外科療法は患者に与える負担が非常に大きい。また、薬物療法のために用いる肥満症治療薬としては、例えば、食欲抑制剤、消化吸収阻害剤、脂肪蓄積阻害剤、又は代謝促進剤などが挙げられるが、これらの肥満症治療剤は薬剤依存性などの副作用を生じる危険性がある。また、投与した患者に短期間で耐性が生じてしまうことがあるため、長期間連続して用いることができないなどの問題もある。

また、運動療法を行う場合には、肥満者に激しい運動を強いると下肢関節を傷害する危険が高くなるので、一般的には軽い水泳などを行うのが好ましい。そこで、エネルギー代謝を活性化する副作用の少ない薬剤と軽い水泳などの軽い運動とを併用して筋肉を増やし、基礎代謝の増大によりエネルギー消費を促進することが肥満改善のための一つの好ましい方法として考えられる。

そこで、患者に負担を与えず、長期間連続して用いることができ、副作用の少ない効果的な肥満改善剤の開発が望まれていた。

本発明は、過剰な食欲を抑制し、基礎代謝を増進する作用を有し、肥満の改善及び／又は予防並びに運動療法の効果増強に有用な薬剤を提供することを解決すべき課題とした。本発明はまた、過剰な食欲を抑制し、また基礎代謝を増進し、肥満の改善及び／又は予防並びに運動療法の効果増強に有用な飲食品を提供することを解決すべき課題とした。

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を行った結果、縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を肥満マウスに投与することによって当該マウスの過剰な食欲を抑制し、基礎代謝を増大し、体重を減少できることを見出し、本発明を完成するに至った。なお、これまでの研究により、縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ L-乳酸混合物は、抗悪性腫瘍剤として（特開平 9-227388 号公報および特開平 10-130153 号公報）、また癌患者の QOL 改善剤として（特願平 11-39894 号明細書；日本癌治療学会誌第 33 巻第 3 号第 493 頁）有用であることが報告されている。また、縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が、血糖低下作用を有し、糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬として有用であることも判明しているが（特願平 11-224883 号）、このポリ乳酸混合物が過剰な食欲の抑制、基礎代謝増進並びに肥満の改善及び／又は予防のために有用であることは、本発明者らにより今回初めて見出されたものである。

即ち、本発明の第 1 の側面によれば、縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、食欲抑制剤が提供される。

本発明の第 2 の側面によれば、縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、基礎代謝増進剤が提供される。

本発明の第 3 の側面によれば、縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、肥満の改善及び／又は予防剤が提供される。

本発明の第 4 の側面によれば、縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、運動療法の効果増強剤が提供される。

本発明において好ましくは、ポリ乳酸中における反復単位である乳酸は実質的

にL-乳酸から成る。

本発明で用いる縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は好ましくは、乳酸を不活性雰囲気下で脱水縮合し、得られた反応液のエタノールおよびメタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィーに付し、pH2～3の25～50重量%のアセトニトリル水溶液で溶離後、pH2～3の90重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離した画分である。

好ましくは、脱水縮合は窒素ガス雰囲気下、段階的減圧及び昇温により行われる。

好ましくは、逆相カラムクロマトグラフィーは、ODSカラムクロマトグラフィーにより行われる。

本発明の別の側面によれば、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、食欲抑制、基礎代謝増進、肥満の改善及び／又は予防、及び／又は運動療法の効果増強のための飲食品が提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、食欲抑制剤、基礎代謝増進剤、肥満の改善及び／又は予防剤、または運動療法の効果増強剤、並びに食欲抑制、基礎代謝増進、肥満の改善及び／又は予防、及び／又は運動療法の効果増強のための飲食品の製造における、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の使用が提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、有効量の縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物をヒトを含む哺乳動物に投与する工程を含む、過剰な食欲を抑制する方法、基礎代謝を増進する方法、肥満を改善及び／又は予防する方法、または運動療法の効果を増強する方法が提供される。

図面の簡単な説明

図1は、本明細書の製造例1で得られたポリ乳酸混合物の質量スペクトルを示す。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の実施態様および実施方法について詳細に説明する。

本明細書で「本発明の薬剤」という場合には、食欲抑制剤、基礎代謝増進剤、肥満の改善及び／又は予防剤、及び運動療法の効果増強剤の全てが包含される。

本明細書で言う「食欲抑制剤」とは、食欲を減少させることを目的として投与される薬剤を広く意味し、例えば、肥満の改善及び／又は予防あるいは過食症の治療を目的とする薬剤が挙げられるが、それらに限定されるわけではない。

本明細書で言う「基礎代謝増進剤」とは、体内の基礎代謝を増進させエネルギー代謝を活性化させることを目的として投与される薬剤を広く意味し、例えば、肥満の改善及び／又は予防を目的とする場合もあるが、それらに限定されるわけではない。

本発明の薬剤が肥満の改善及び／又は予防のために有用である要因としては、食欲抑制作用および基礎代謝増進作用に基づくことが挙げられる。しかしながら、本発明の肥満の改善及び／又は予防剤は、食欲抑制作用および基礎代謝増進作用によるもののみに限定されるわけではなく、他の作用機構による肥満の改善及び／又は予防作用を除外するものではない。

本明細書で言う「肥満」とは最も広義の肥満を意味し、より狭義の「肥満症」をも含む概念である。なお、「肥満症」とは一般的には、肥満と判定されたもののうち、肥満に起因する合併症を有しているか、あるいは減量しなければその発症が予測されるものを言い、医学的に減量治療が必要な病態を意味する。

また、本発明で言う「肥満」は一般的には体重が多いことを意味するが、より具体的には、体内に脂肪組織が過剰に蓄積した状態を意味する。近年、皮下脂肪、内臓脂肪等の蓄積について、皮下組織にたまる皮下脂肪型肥満よりも、臓器の間にたまる内臓脂肪型肥満の方が高血圧、高脂血症、糖尿病などの成人病を合併しやすいことも報告されているが、本発明の薬剤または飲食品は、これらの疾患の予防効果を期待することもできる。

肥満の判定法は特に限定されないが、例えば、国際的に使用されているBMI

(body mass index) を尺度として使用方法がある。BMI は、体重 (kg) を身長 (m) の二乗で除した数値である。BMI を利用して、日本人の成人の標準体重 (理想体重) を、以下の式

$$\text{標準体重 (kg)} = \text{身長 (m)}^2 \times 22$$

から計算することが提唱されており、実測体重が標準体重 (計算値) の 120% を超える状態を肥満とする判断方法などもあるが、これは肥満の判断方法の一例を示すものに過ぎず、本発明を何ら限定するものではない。標準体重 (理想体重) は、性別、年齢、あるいは生活習慣の差異などにより、個人ごとに相違するので、肥満か否かの判定も個人ごとに相違する。

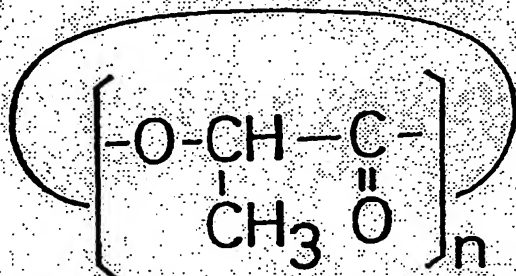
本発明の薬剤又は飲食品は、運動療法の効果増強のために用いることもできる。本明細書で言う「運動療法」とは、余分なエネルギーを消費するために運動を行うことを含む療法を広く意味し、治療及び／又は予防の対象となる疾患または身体的状態は特に限定されない。運動療法は、例えば、肥満、糖尿病などの治療及び／又は予防のために行うことができる。本発明の薬剤または飲食品を摂取することにより、かかる運動療法の効果を増強することができる。なお、本発明の薬剤または飲食品の摂取の時期は、運動療法の前でも、その間でも、後でもよく、特には限定されない。

本発明の薬剤または飲食品においては、縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が有効成分として用いられる。

本発明で言う「ポリ乳酸混合物」とは、縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸が任意の割合で存在する混合物を意味する。即ち、「混合物」という用語は、縮合度 3～19 の何れかを有するポリ乳酸の混合物であることを意味すると同時に、環状および鎖状のポリ乳酸の混合物を含む概念としても用いられる。このような「ポリ乳酸混合物」は、本明細書中以下に述べるように、乳酸を脱水縮合し、適当な方法で精製することにより得ることができる。なお、本明細書では便宜上「ポリ乳酸混合物」という用語を用いたが、この中には一定の縮合度を有する環状のポリ乳酸または一定の縮合度を有する鎖状のポリ乳酸といった単一

成分から成るポリ乳酸も含まれる。

縮合度とは、ポリ乳酸中における反復単位である乳酸単位の数意味する。例えば、環状のポリ乳酸は下記の構造式を有することが推測されるが、式中のnが縮合度を表す（即ち、 $n = 3 \sim 19$ ）。



本明細書で単に「乳酸」と称する場合、この乳酸にはL-乳酸、D-乳酸またはこれらの任意の割合の混合物の全てが包含される。本発明においては好ましくは、乳酸は実質的にL-乳酸から成る。ここで言う「実質的に」とは、ポリ乳酸混合物中におけるL-乳酸単位の比率〔即ち、 $(\text{L-乳酸単位数} / \text{L-乳酸単位数} + \text{D-乳酸単位数}) \times 100$ 〕が、例えば70%以上、好ましくは80%以上、より好ましくは85%以上、さらに好ましくは90%以上、特に好ましくは95%以上であることを意味する。なお、ポリ乳酸混合物中におけるL-乳酸単位の比率は、出発物質として使用する乳酸中に存在するL-乳酸とD-乳酸の比率に依存する。

縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の製造方法は、特に限定されるものではないが、例えば、特開平9-227388号公報、特開平10-130153号公報、または特願平11-39894号明細書（これらの特許明細書に記載の内容は全て引用により本明細書の開示として含める。）などに記載の製造方法により得ることができる。

より具体的には、例えば、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は、下記の方法Aにより得ることができる。

方法A：

まず、乳酸（好ましくは、実質的にL-乳酸から成る乳酸）を不活性雰囲気下で脱水縮合させる。不活性雰囲気としては、例えば、窒素ガス、アルゴンガスなどが挙げられるが、窒素ガスを用いるのが好ましい。

脱水縮合反応は、常圧～1 mmHg程度の減圧下、110～210℃、好ましくは130～190℃の温度で行われるが、段階的減圧および段階的昇温によって行うのが特に好ましい。反応時間は適宜設定できるが、例えば1～20時間反応を行うことができる。段階的減圧および段階的昇温を用いる場合には、反応時間を2以上から成る部分的な反応時間に分け、それぞれの部分において圧力と温度を設定して反応を行う。段階的減圧を用いる場合は、例えば、常圧→15.0 mmHg→3 mmHgと減圧することができ、段階的昇温を用いる場合は、例えば、14.5℃→15.5℃→18.5℃と昇温することができる。実際には、これらを組み合わせ、例えば、14.5℃で常圧で3時間、14.5℃で15.0 mmHgで3時間、15.5℃で3 mmHgで3時間そして18.5℃で3 mmHgで1.5時間反応を行うことができる。

次いで、この脱水縮合反応により得られた反応混合物にエタノールおよびメタノールを加え、濾過して濾液を乾燥してエタノールおよびメタノール可溶分が得られる。即ち、本明細書で言う「エタノールおよびメタノール可溶分」とはエタノールとメタノールの混合液に可溶な画分を意味する。なお、エタノールおよびメタノール可溶分を得る際には、脱水縮合反応の反応混合物をエタノールおよびメタノールと混合するが、その際のエタノールとメタノールの比率は適宜設定することができ、例えばエタノール：メタノール＝1：9である。なお、反応混合物にエタノールとメタノールを添加する順番、方法などは限定されず、適宜選択することができ、例えば、脱水縮合反応の反応混合物に先ずエタノールを添加し、次いでメタノールを添加することができる。

上記で得られたエタノール・メタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィー、特にオクタデシルシラン（ODS）カラムを用いたクロマトグラフィーに付

し、まずpH 2～3の25～50重量%のアセトニトリル水溶液で溶離する画分を除去し、次いでpH 2～3の90重量%以上のアセトニトリル水溶液、好ましくは99重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離してくる画分を採取すると、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が得られる。

上記のようにして得られた環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は、水酸化ナトリウムなどのアルカリ物質で中和し、減圧乾燥後、常法により下記に述べるような所望の形態に製剤化することができる。

本発明で用いる縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を製造するための別法としては、例えば、特願平11-265715号明細書に記載された方法（方法Bとする）または特願平11-265732号明細書に記載された方法（方法Cとする）を挙げることができる（これらの特許明細書に記載の内容は全て引用により本明細書の開示として含める。）。以下、方法Bおよび方法Cについて具体的に説明する。

方法B：

この方法は、ラクチド（3，6-ジメチル-1，4-ジオキサソ-2，5-ジオン）をR₁YMe（式中、R₁は脂肪族基、芳香族基、置換又は未置換のシリル基、又は乳酸アミド基（-CH（CH₃）CONH₂）基を示し、Yは酸素原子、イオウ原子、又はNR'を示し、ここでR'は水素原子、脂肪族基または芳香族基を示し、Meはアルカリ金属）で表されるアルカリ金属化合物の存在下で重合させることによって環状乳酸オリゴマーを製造する方法である。

本明細書において脂肪族炭化水素基は、直鎖状、分枝鎖状、環状またはこれらの組み合わせの何れでもよく、また飽和でも不飽和のものでもよく、炭素数は1～12、好ましくは1～6である。脂肪族炭化水素基の例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、オクチル、ドデシル等の鎖状（直鎖および分枝鎖の両方を含む）のアルキル基、並びにシクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）を挙げることができる。

本明細書において芳香族炭化水素基は、アルキル基などの置換基を有していてもよいアリール基、アリールアルキル基が包含され、炭素数は6～12、好ましくは6～10である。アルキル基などの置換基を有していてもよいアリール基としては、フェニル、トリル、ナフチル等が挙げられ、アリールアルキル基としては、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル等が挙げられる。

置換又は未置換のシリル基における置換基としては、脂肪族炭化水素基又は芳香族炭化水素基などが挙げられ、置換シリル基の具体例としては、トリメチルシリル基、トリフェニルシリル基又はn-ブチルジメチルシリル基などが挙げられる。

Meで表されるアルカリ金属としては、リチウム、ナトリウムまたはカリウムなどが挙げられ、好ましくはリチウムである。

RYMeで表されるアルカリ金属化合物は、n-ブチルリチウム等のアルキルアルカリ金属にR'-YH(式中、R'は脂肪族炭化水素基又は芳香族炭化水素基を示し、Yは酸素原子又はイオウ原子を示す)を反応させることによって得ることができる。

具体的には、R'-YHで表されるアルコール化合物またはチオール化合物を適当な溶媒(例えば、無水テトラヒドロフランまたは無水ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒など)に溶解した溶液に、アルコール化合物またはチオール化合物とほぼ等しい当量のn-ブチルリチウム等のアルキルアルカリ金属を添加し、攪拌することで反応を行うことができる。

反応は低温(例えば-78℃)で数分～1時間程度行えばよい。

ラクチド(3,6-ジメチル-1,4-ジオキサソ-2,5-ジオン)を、アルカリ金属化合物(RYMe)の存在下で反応させて本発明で用いる環状乳酸オリゴマーを製造する際には、上記で得たアルカリ金属化合物を含む反応混合物に、適当な溶媒(例えば、無水テトラヒドロフランなど)中のラクチド溶液を添加して、攪拌することによって環状乳酸オリゴマーを製造することができる。

アルカリ金属化合物(RYMe)とラクチドの使用量はモル比で1:1～1:

10、好ましくは1:2~1:5程度であり、例えば、1:3または1:4である。

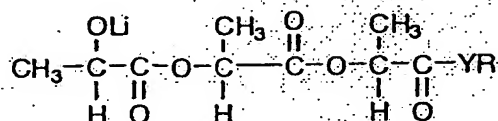
反応温度は-78℃~室温である。反応は、-78℃の温度で開始し、徐々に室温にまで昇温させるように実施するのが好ましい。また、反応圧力は特に限定されず、好ましくは常圧である。

上記したようにこの反応は、好ましくは溶媒の存在下で実施される。反応溶媒としては、反応に不活性な溶媒が好ましく、例えば、エーテル系溶媒（無水テトラヒドロフランまたは無水ジエチルエーテルなど）等を用いることができる。

反応は、窒素ガスやアルゴンガス等の不活性ガス雰囲気下で行うのが好ましい。

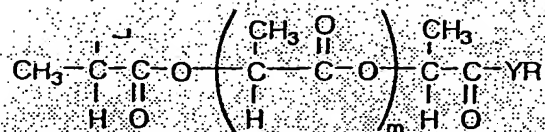
上記した本発明で用いる環状乳酸オリゴマーの生成反応のメカニズムについて、以下において更に説明する。但し、本発明はこの理論に拘束されることなく、本発明においてはこのメカニズムとは異なる反応で生成した環状乳酸オリゴマーを使用してもよい。

前記反応（以下、アルカリ金属がLiである場合を例にして説明する）では、先ず、リチウム化合物とラクチドとが反応して、下記一般式



（式中、Y及びRは前記と同じ意味を有する）

で表される鎖状乳酸誘導体が生成し、この化合物にラクチドが反応して、下記一般式：



(式中、mは1から21の数を示す、Y及びRは前記と同じ意味を有する)

で表される鎖状乳酸オリゴマーが生成し、この化合物は、それからR Y L iが脱離し、環化し、これにより、前記一般式(1)の環状乳酸オリゴマーが生成するものと考えられる。

前記のようにして得られる乳酸オリゴマーの組成(即ち、環状乳酸オリゴマーと鎖状乳酸オリゴマーの混合比率)は、反応助剤として用いるアルカリ金属化合物によって変動する。アルカリ金属化合物として炭素数1～3のアルキルアルコールのアルカリ金属化合物(R O M e)(式中、Rは炭素数1～3のアルキル基を示し、M eはアルカリ金属を示す)を用いる場合には、環状乳酸オリゴマーと鎖状オリゴマーとの混合物(環状乳酸オリゴマーの割合: 8.0～8.5重量%)が得られる。一方、アルカリ金属化合物としてトープチルアルコール等の炭素数4以上のアルキルアルコールのリチウム化合物や、チオフェノール化合物を用いるときには、実質的に環状乳酸オリゴマーのみを選択的に得ることができる。

本発明で用いる環状乳酸オリゴマーの重合度は3～2.0であり、好ましくは3～1.7である。この重合度は、使用するアルカリ金属化合物の種類、反応温度、反応時間によって変動する。

また、上記したアルカリ金属化合物の存在下におけるラクチドの重合反応の反応生成物の中には、異なる重合度の環状の(さらに場合によっては鎖状の)乳酸オリゴマーの混合物が存在するものと考えられる。本発明では、異なる重合度の乳酸オリゴマーから成る混合物を用いることができるが、上記した異なる重合度の乳酸オリゴマーを含む反応混合物から異なる分子量の化合物を分離するのに適した手段(例えば、ゲル濾過、H P L Cなど)によって一定の重合度を有する単一の乳酸オリゴマーを精製し、これを用いてもよい。

前記した環状乳酸オリゴマーの製造方法において、アルカリ金属化合物として、乳酸アミドのアルカリ金属化合物(特にはリチウム化合物)(即ち、Rが-CH(C

H₃) CONH₂基である化合物)を用いる以外は前記と同様にして反応を行うことによっても、実質的に環状乳酸オリゴマーのみを選択的に得ることができる。

方法C

この方法は、(i)乳酸を350~400 mmHgの圧力条件で120~140℃の範囲の温度に加熱し、脱水縮合反応させるとともに、ラクチドを留出させずに副生水のみを留出除去する第1加熱工程、

(i i)該第1加熱工程終了後、反応生成物を150~160℃の温度に加熱し、該反応圧力を降圧速度0.5~1 mmHg/分で15~20 mmHgまで降下させるとともに、その降圧に際し、ラクチドの留出を回避させながら副生水のみを留出除去し、該反応圧力が15~20 mmHgに降下後、同圧力条件及び反応温度150~160℃においてさらに反応を継続して鎖状乳酸オリゴマーを主成分とする脱水縮合物を生成させる第2加熱工程、

(i i i)該第2加熱工程終了後、0.1~3 mmHgの圧力条件で150~160℃で加熱して該鎖状乳酸オリゴマーを環化させ、環状オリゴマーを生成させる第3加熱工程、

からなることを特徴とする方法である。

この方法ではまず、第1加熱工程において、減圧下において乳酸を加熱し、脱水縮合反応させる。この場合の反応時間は3~12時間、好ましくは5~6時間である。この第1加熱下での反応は、その反応を円滑に進行させるために、乳酸の脱水縮合により生成する副生水を留去させるが、この場合、乳酸2分子の脱水縮合物であるラクチドが留去しないように実施する。このためには、反応圧力を減圧、好ましくは300~500 mmHg、より好ましくは350~400 mmHgに保持し、この圧力条件下において、100~140℃、好ましくは130~140℃の範囲に加熱するのがよい。この第1加熱工程での反応により、主に、乳酸の3~23分子の脱水縮合物を主成分とする反応生成物が生じる。

上記第1加熱工程の終了後、第2加熱工程において、高められた平均重合度の

オリゴマーが得られるように、前記第1加熱工程における反応温度よりも高められた温度、好ましくは145～180℃、より好ましくは150～160℃の温度に加熱するとともに、反応圧力を10～5.0 mmHg、好ましくは15～20 mmHgの圧力に降下させてさらに脱水縮合反応を継続する。

この反応も、前記第1加熱工程の反応の場合と同様に、反応を円滑に進行させるために副生水を留去させるが、ラクチドが留去しない条件で実施する。反応圧力を前記範囲の圧力にまで降下させる速度（降圧速度）は、ラクチドの留出を回避し、且つ反応効率を高めるためには、0.25～5 mmHg/分、好ましくは0.5～1 mmHg/分の範囲に保持することが通常は必要である。前記範囲より低い降圧速度では、その所定圧まで降圧させるのに必要な時間が長くなるため好ましくなく、一方、前記範囲より高い降圧速度では、ラクチドが副生水とともに留去するようになるので好ましくない。

反応圧力が所定圧力にまで降下後、この反応圧力において、さらに反応を継続する。この場合の加熱時間は、3～12時間、好ましくは5～6時間である。

前記第2加熱工程での反応により、平均重合度が3～30、好ましくは3～23の乳酸オリゴマーが得られるが、この場合のオリゴマー中の環状オリゴマーの割合は、通常、70～80 wt %程度である。

上記第2加熱工程終了後、第3加熱工程において、反応圧力を0.25～5 mmHg、好ましくは0.5～1 mmHgに保持し、145～180℃、好ましくは150～160℃の温度でさらに反応を継続する。反応時間は3～12時間、好ましくは5～6時間である。この場合に生じる副生水も留去させる。この場合、ラクチドの留去も回避させることが好ましいが、反応生成物にはラクチドは殆んど含まれないので、その降圧速度を格別遅くする必要はない。

前記第3加熱工程での反応により、平均重合度3～30、好ましくは3～23で、かつ環状オリゴマーの割合が90重量%以上、好ましくは99重量%以上の乳酸オリゴマーが生成される。

なお、上記方法A、BおよびCは本発明で用いるポリ乳酸混合物の製造方法の

具体例の一部を示したものにすぎず、本発明においては他の方法で製造されたポリ乳酸混合物を用いることもできる。

本発明の薬剤の製剤形態は特に限定されず、経口投与又は非経口投与用の製剤形態の中から治療や予防の目的に最も適した適宜の形態のものを選択することが可能である。経口投与に適した製剤形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、シロップ剤、溶液剤、乳剤、懸濁剤、チュアブル剤などを挙げることができ、非経口投与に適する製剤形態としては、例えば、注射剤（皮下注射、筋肉内注射、又は静脈内注射など）、点滴剤、吸入剤、噴霧剤、坐剤、ゲル剤若しくは軟膏剤などの形態の経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、貼付剤若しくはテープ剤などの形態の経皮吸収剤などを挙げることができるが、これらに限定されることはない。好ましくは、経口投与に適した製剤形態である。

経口投与に適当な液体製剤、例えば、溶液剤、乳剤、又はシロップ剤などは、水、蔗糖、ソルビット、果糖などの糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなどのグリコール類、ごま油、オリーブ油、大豆油などの油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類などの防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミントなどのフレーバー類などを用いて製造することができる。また、カプセル剤、錠剤、散剤、又は顆粒剤などの固体制剤の製造には、乳糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニットなどの賦形剤、澱粉、アルギン酸ソーダなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤、ポリビニールアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの界面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いることができる。

非経口投与に適当な注射用又は点滴用の製剤は、好ましくは、受容者の血液と等張な滅菌水性媒体に有効成分である上記の物質を溶解又は懸濁状態で含んでいる。例えば、注射剤の場合、塩溶液、ブドウ糖溶液、又は塩水とブドウ糖溶液との混合物からなる水性媒体などを用いて溶液を調製することができる。腸内投与のための製剤は、例えば、カカオ脂、水素化脂肪、又は水素化カルボン酸などの担体を用いて調製することができ、座剤として提供される。また、噴霧剤の製造

には、有効成分である上記の物質を微細な粒子として分散させることができ、受容者の口腔および気道粘膜を刺激せず、かつ有効成分の吸収を容易ならしめる担体を用いることができる。担体としては、具体的には、乳糖又はグリセリンなどが例示される。有効成分である物質及び使用する担体の性質に応じて、エアロゾル又はドライパウダーなどの形態の製剤が調製可能である。これらの非経口投与用製剤には、グリコール類、油類、フレーバー類、防腐剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤などから選択される1種又は2種以上の補助成分を添加することもできる。

本発明の薬剤の投与量及び投与回数は、疾患の種類や重篤度、投与形態、患者の年齢や体重などの条件、合併症の有無などの種々の要因により適宜設定することができるが、一般的には、有効成分の投与量として一日当たり20～2000mg/kg、好ましくは20～200mg/kg、より好ましくは50～150mg/kgである。上記投与量の薬剤を一日1～4回程度、好ましくは2～4回程度に分けて投与することが好ましい。

本発明の薬剤は、ヒトを含む任意の哺乳動物に投与することができるが、好ましくはヒトに投与される。

本発明で用いる縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は、薬剤として使用するのみならず、栄養ドリンク剤などのドリンク剤に配合したり、食品添加物として健康食品に配合することもできる。縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含む本発明による飲食品の製品の具体例としては、清涼飲料、ドリンク剤、健康食品、特定保健用食品、機能性食品、機能活性型食品、栄養補助食品、サプリメント、飼料、飼料添加物などと一般に呼称される、飲料を含む健康食品または補助食品が挙げられる。

ポリ乳酸混合物を配合できる飲食品の具体例としては、例えば、チューインガム、チョコレート、キャンディー、錠菓、ゼリー、クッキー、ビスケット、ヨーグルト等の菓子類、アイスクリーム、氷菓等の冷菓類、茶、清涼飲料（ジュース、コーヒー、ココア等を含む）、栄養ドリンク剤、美容ドリンク剤等の飲料、パン、

ハム、スープ、ジャム、スパゲティー、冷凍食品など全ての飲食物を挙げることができる。あるいは、本発明で用いるポリ乳酸混合物は調味料、食品添加剤などに添加して用いることもできる。

本発明の上記飲食品を用いることにより、シェイプアップまたはダイエット効果を発揮でき、実質的に有害な副作用を示さない安全な飲食品を提供することができる。

本発明の飲食品は、健康食品または補助食品などのあらゆる形態の飲食品を包含するものであり、その種類は特に制限されず、上記したような各種飲食物、あるいは各種栄養組成物、例えば各種の経口又は経腸栄養剤や飲料等に、縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を配合して飲食品として提供することができる。このような飲食品の組成としては、縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の他に、蛋白質、脂質、糖質、ビタミン及び／又はミネラル類などを含めることができる。飲食品の形態は特に限定されず、摂取しやすい形態であれば、固形、粉末、液体、ゲル状、スラリー状等のいずれであってもよい。

飲食品中におけるポリ乳酸混合物の含有量は特に限定されないが、一般的には 0.1 ～ 20 重量%、より好ましくは 0.1 ～ 10 重量%程度である。

飲食品に含まれるポリ乳酸混合物の量は、本発明の目的を発揮できる程度に含まれることが好ましく、好ましくは摂取される飲食物 1 食中に 0.1 g から 10 g 程度、より好ましくは 0.5 g から 3 g 程度である。

以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は実施例によっていかなる点においても限定されることはない。

実施例

製造例 1：ポリ乳酸混合物の製造

マントルヒーターに収めたセバラブルフラスコに L-乳酸（D-乳酸も混入しているもの）500 ml を入れた。窒素ガス 300 ml / 分の流入及び攪拌を行

い、溜出水は保温した下降型接続管を経て還流冷却器付フラスコに導きながら、 145°C で3時間加熱した。更に 150 mmHg に減圧して同温度で3時間加熱した後、 3 mmHg の減圧下 155°C で3時間、最後に 3 mmHg の減圧下 185°C で1.5時間加熱し、反応生成物であるポリ乳酸を得た。

得られたポリ乳酸は 100°C に保ち、エタノール 100 ml に続いてメタノール 400 ml をそれぞれ加えた後放冷した。これをメタノール 500 ml 中に加え、よく攪拌して静置した後濾過して精製した。その濾液を減圧乾燥してアセトニトリルに溶解し、全量を 200 ml (原液) とした。

この原液を、予め平衡化した逆相ODSカラム (TSK gel ODS-80TM) につけ、 0.01 M 塩酸を含む 30% 、 50% および 100% アセトニトリル ($\text{pH}2.0$) でステップワイズに溶離し、アセトニトリル 100% 溶出画分であるポリ乳酸 (縮合度 $3\sim19$) を得た。得られた物質の質量スペクトルを図1に示す。図1中の規則的なフラグメントイオンピークから明らかなように、得られたポリ乳酸の混合物は、環状縮合体を主体とし、直鎖状縮合体が少量混在した状態になっている。

試験例1：肥満マウスの摂食量に及ぼすポリ乳酸混合物の効果

肥満マウス (遺伝的過食マウス (II 型糖尿病モデル)、C57BL/KsJ-db/db Jcl、雌6週齢、日本クレア) を、(1) 標準固形食CE2 (日本クレア株式会社より入手) で飼育し、2日に1回、1回20分の水泳をさせるCE2EX群 (マウス12頭) と、(2) 1重量% (クロマトで得られた画分をそのまま使用し、その濃度が1重量%) のポリ乳酸混合物 (本明細書中以下、CPLとも称する) を含む標準固形食CE2で飼育するCPL群 (マウス12頭) と、(3) CPL群と同じ固形食で飼育し、2日に1回、1回20分の水泳をさせるCPL EX群 (12頭) の3群に分けて、一日当たりの摂食量を観察した。

なお、標準固形食CE2で飼育し、水泳をしない群の摂食量は、CE2EX群の摂食量とほぼ同様であったので省略した。結果を以下の表1に示す。

表1の結果から分かるように、CPL群とCPL EX群の4週間目以降の摂食量はCE2 EX群の摂食量よりも低い傾向を示し、15週間後のCPL群とCPL EX群の摂食量はCE2 EX群の摂食量よりも有意に低かった。

表1：肥満マウスの1日当たり摂食量に及ぼすCPLの効果

(結果は全て平均±標準偏差で示す)

飼育期間(週)	1日当たり摂食量(g/日)		
	CE2EX	CPL	CPL EX
1	4.94±0.46	5.31±1.35	5.21±0.56
4	6.98±0.76	6.78±0.74	6.57±0.75
10	6.15±0.64	5.59±0.81	5.91±1.12
15	5.87±0.95	4.27±1.33*	4.57±0.98*

*: CE2EX群の15週目の摂食量と比較して、Studentのt検定

で有意差あり(p<0.05)

試験例2：CPLによる放出熱量増加効果

CE2で飼育している肥満マウスの血糖値と放出熱量の間には反比例の関係があり、血糖値が高いほど放出熱量が少ない。即ち、熱産生が少なく、放出熱量が少ない肥満マウスほどエネルギー代謝が活発ではないので糖質や脂質の利用が少なく、血糖値が高くなる。

肥満マウスを1% CPLを含有する標準固形食CE2で飼育し、試験例1と同様に水泳をさせた場合(CPL EX群)と、標準固形食CE2で飼育した場合(CE2群)について、血糖値と放出熱量を測定した結果を、以下の表2に示す。

表2の結果から分かるように、同じ血糖値の場合でもCPL EX群の方が放出熱量がCE2群より高かった。この結果から、CPLの投与によって肥満マウスの基礎代謝が増大したことが示される。

表2：肥満マウスの血糖値と放出熱量の関係

血糖値(mg/dl)	放出熱量 (KJ)	
	CE2	CPLX
180.2		26
198.2		39
Σ		30
216.2	34	
Σ	26	
252.2	24	
288.2		37
Σ		33
324.2	18	37
342.3	14	
378.3	12.5	

試験例3：CPLと水泳の併用による脂肪利用筋肉の増量効果

ラットを2群に分け、一方は標準固形食CE2で飼育し（CE2群；12頭）、他方は0.1% CPL含有標準固形食CE2で飼育した（CPL/水泳群；12頭）。第1週目は毎日1回、毎回1.0分の水泳を行わせた。第2週目は毎日1回、毎回2.0分の水泳を、第3週目以降は、毎日1回、毎回3.0分の水泳を行わせた。

飼育7日後にラットの体重および各臓器の重量を測定した。結果を以下の表3に示す。

表3の結果から分かるように、CPL投与と水泳とを併用することにより心臓やひ腹筋の重量が増え、逆に脂肪組織重量は減少した。心筋やひ腹筋はミトコンドリアの量が多く、脂質を活発に利用する筋肉である。CPL/水泳の併用は、脂質利用の活発な筋肉を増加させることにより、脂質をよく利用する身体へと変化させ、それにより脂肪組織重量を減少させることが分かった。

表3：臓器・組織重量の相対値に及ぼすCPL／水泳の効果
(結果は全て平均±標準偏差で示す)

	CE2群	CPL／水泳群
体重 (g)	30.6±2.2	29.1±2.2
心臓／体重 (%)	0.28±0.01	0.33±0.03*
肝臓／体重 (%)	3.4±0.31	3.5±0.30
ひ腹筋／体重 (%)	0.52±0.04	0.58±0.06*
ヒメラ筋／体重 (%)	0.46±0.05	0.48±0.06*
脂肪組織／体重 (%)	0.49±0.05	0.46±0.09*

*：CE2群の各値と比較して、Studentのt検定で有意差あり
($p < 0.05$)

試験例4：CPL／水泳併用による肥満マウスの体重減少効果

肥満マウスを、(1)標準固形食CE2で飼育し、2日に1回、1回20分の水泳をさせるCE2EX群(12頭)と、(2)1重量%のCPLを含む標準固形食CE2で飼育し、2日に1回、1回20分の水泳をさせるCPLEX群(12頭)の2群に分けて、体重(g)の変化を観察した。また実験開始時の各群の平均体重をそれぞれ100%とし、増加率を計算した(表4の括弧内の数字)。なお、標準固形食CE2で飼育し、水泳をしない群の体重は、CE2EX群の体重とほぼ同様であったので省略した。結果を以下の表4に示す。

表4の結果から分かるように、CPLEX群の体重増加率はCE2EX群の増加率よりも低く、実験開始15週間後のCPLEX群の体重はCE2EX群の体重よりも少なかった。

この実験期間の間にCE2EX群の平均体重増加は23.6gであったのに対して、CPLEX群の平均体重増加は18.0gであった。CPL投与により体重増加は約23%抑制された。

表4：肥満マウスの体重に及ぼすCPL／水泳の効果

(結果は全て平均±標準偏差で示す)

飼育期間(週)	CE2EX	CPL
1	30.1±1.3(100)	32.0±1.7(100)
4	43.4±2.06(144)	44.3±1.8(138)
10	49.1±1.9(163)	50.8±2.3(159)
15	53.7±2.1(178)	50.0±2.2(156)*

*：CE2EX群の体重との間にStudentのt検定で有意差あり

(p<0.05)

上記試験例1から4の結果から分かるように、CPL投与により肥満マウスの摂食量を減少でき、基礎代謝を増進することができた。また、CPL投与と水泳とを併用すると、肝臓などの臓器に影響することなく脂肪を活発に利用するひ腹筋や心筋などの筋肉量が増加し、これによりエネルギー消費を増大し、脂質を利用しやすい身体へと変わることによって脂肪組織を減らし、体重を減少することができた。

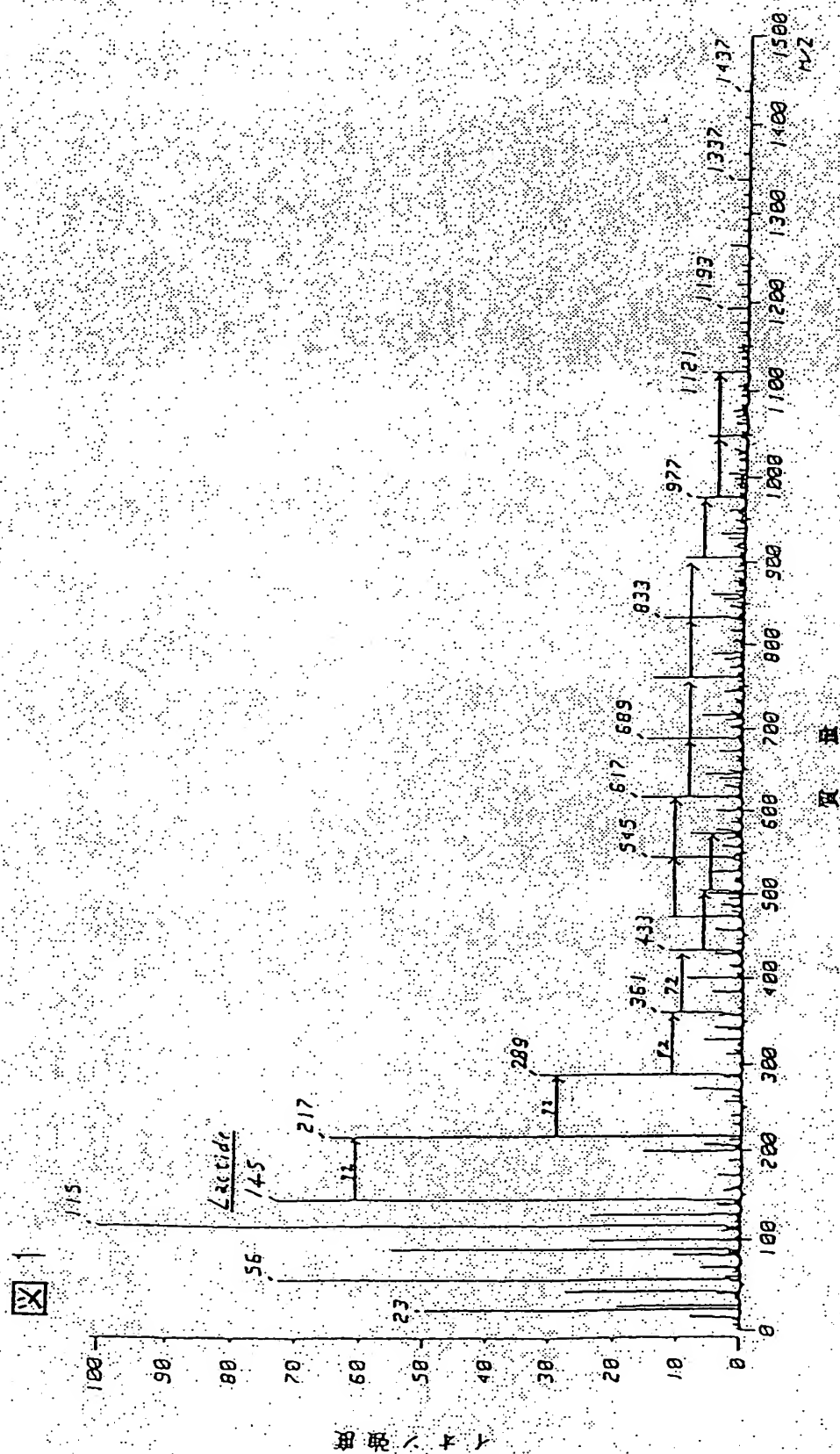
CPLは単独投与でも過食抑制作用や基礎代謝増大作用を示し、水泳と併用することにより明らかに肥満改善作用を示した。CPLは大量に長期間連続投与しても副作用は観察されないで、ヒトの過食や肥満の改善に有用である。

産業上の利用の可能性

本発明の薬剤または飲食品は、食欲抑制、基礎代謝増進、肥満の改善及び／又は予防、並びに運動療法の効果増強のために有用である。また、本発明において有効成分として用いられるポリ乳酸混合物は、生体成分に由来する乳酸の低縮合体であることから、生体適合性が高く、副作用が少ない。

請求の範囲

1. 縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、食欲抑制剤。
2. 縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、基礎代謝増進剤。
3. 縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、肥満の改善及び／又は予防剤。
4. 縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、運動療法の効果増強剤。
5. ポリ乳酸中における反復単位である乳酸が実質的に L-乳酸から成る、請求項 1 から 4 の何れか 1 項に記載の薬剤。
6. 縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が、乳酸を不活性雰囲気下で脱水縮合し、得られた反応液のエタノールおよびメタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィーに付し、pH 2～3 の 2.5～5.0 重量%のアセトニトリル水溶液で溶離後、pH 2～3 の 9.0 重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離した画分である、請求項 1 から 5 の何れか 1 項に記載の薬剤。
7. 脱水縮合を窒素ガス雰囲気下、段階的減圧及び昇温により行う、請求項 6 に記載の薬剤。
8. 逆相カラムクロマトグラフィーを、ODS カラムクロマトグラフィーにより行う請求項 6 または 7 に記載の薬剤。
9. 縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、食欲抑制、基礎代謝増進、肥満の改善及び／又は予防、及び／又は運動療法の効果増強のための飲食品。



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06704

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁷ A61K31/765, C07D323/00, A61P3/00, 3/04, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.⁷ A61K31/765, C07D323/00, A61P3/00, 3/04, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched:
 Jitsuyo Shinan Koho 1926-1992 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1996
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1992 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2000

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used):
 CA (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, 5527784, A (Kazuoki Isihara), 18 June, 1996 (18.06.96), Full text & JP, 5-339159, A	1-9
A	JP, 9-227388, A (Tetsuaki NAGANUSHI), 02 September, 1997 (02.09.97), Full text (Family: none)	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
 18 December, 2000 (18.12.00)

Date of mailing of the international search report
 26 December, 2000 (26.12.00)

Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06704

Box I: Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II: Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The invention as set forth in claim 1 pertains to medicinal preparations wherein specific publicly known substances are used in regulating appetite. In contrast thereto, the invention as set forth in claim 2 and the invention as set forth in claim 4 pertain medicinal preparations wherein the above-described substances are used respectively for promoting the basal metabolism and potentiating the effects of exercise therapy. The invention as set forth in claim 1 has a technical feature of finding the use of the above-described substances for regulating appetite. However, the use of regulating appetite has no rational technical relationship to the use of promoting the basal metabolism. Also, the use of regulating appetite has no such relationship to the use of potentiating the effects of exercise therapy. Such being the case, it does not appear that there is a technical relationship between the invention of claim 1 and the inventions of claims 2 and 4 involving one or more of the same or corresponding special technical feature.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K31/765, C07D323/00, A61P3/00, 3/04, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K31/765, C07D323/00, A61P3/00, 3/04, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1992

日本国公開実用新案公報 1971-1992

日本国登録実用新案公報 1994-1996

日本国実用新案登録公報 1996-2000

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US, 5527784, A (Kazuoki Isihara) 18. 6月. 1996 (18. 06. 96) 全文 & JP, 5-339159, A	1-9
A	JP, 9-227388, A (長主 哲明) 2. 9月. 1997 (02. 09. 97) 全文 (ファミリーなし)	1-9

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 18. 12. 00

国際調査報告の発送日

26.12.00

国際調査機関の名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

印

4 C

9.8.4.1

電話番号 03-3581-1101 内線 6247

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないうちの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1に記載の発明は公知の特定物質を食欲抑制の用途に供する医薬製剤であるのに対して、請求の範囲2に記載の発明は該物質を基礎代謝増進に、また、請求の範囲4に記載の発明は該物質を運動療法の効果増進にそれぞれ用いる医薬製剤と認められる。そして、請求の範囲1に記載の発明は該物質に食欲抑制の用途を見いだした点に技術的特徴を有するものであるが、食欲抑制用途と基礎代謝増進用途とは互いに技術上の合理的な関連性を有しないものであり、また、食欲抑制用途と運動療法の効果増進用途もそのような関連性を有しないものである。請求の範囲1に記載の発明と請求の範囲2、4に記載の発明の間に一又は二以上の同一の又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係が存するものとは認められない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.